

Синдром поликистозных яичников и метаболический синдром

И.И. Дедов, С.А. Бутрова

ГУ Эндокринологический научный центр
(дир. — академик РАН и РАМН И.И. Дедов) РАМН, Москва

Синдром поликистозных яичников (СПЯ), встречающийся у 4–10% женщин репродуктивного возраста, является наиболее распространенной эндокринопатией, поражающей женщин в пременопаузальном периоде. Результаты многих исследований и повседневная клиническая практика привели к тому, что на протяжении последних десятилетий СПЯ стали рассматривать не только как гинекологическое заболевание, но и как метаболическое, связанное с высоким риском развития нарушений обмена глюкозы и липидов.

СПЯ и нарушения обмена глюкозы

В 1987 году А. Dunaif с соавторами впервые обратили внимание на более высокий уровень глюкозы на фоне глюкозо-толерантного теста (ГТТ) у женщин с СПЯ по сравнению с женщинами контрольной группы (без нарушений функции яичников) того же возраста и веса [1]. В более поздних исследованиях (1993) эти же авторы выявили, что у 20% женщин с СПЯ старше 30 лет имеются нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) или СД-2.

Аналогичные результаты при исследовании женщин с СПЯ получили и другие исследователи. В том числе Е. Dahlgren с сотрудниками, показавшие, что частота встречаемости СД-2 среди женщин с СПЯ составляет 15%, при 2% в контрольной группе [2]. В проспективном контролируемом исследовании с участием 254 пациенток с СПЯ было выявлено, что 31% из них имеют НТГ и 7,5% СД-2 по сравнению с 16% и 0% соответственно в контрольной группе [3]. Причем наиболее высокая распространенность НТГ и СД-2 обнаруживалась у пациенток старше 35 лет. Среди женщин постменопаузального возраста, имевших СПЯ в анамнезе, 15% страдали СД-2. Следует заметить также, что в этом исследовании 78% женщин имели ИМТ > 25, а 73% — ожирение (ИМТ > 27). В наблюдении, проведенном Е. Dahlgren с сотрудниками, было показано, что у 16% женщин, лечившихся 20–30 лет тому назад по поводу СПЯ, в менопаузальном возрасте манифестировал сахарный диабет вто-

рого типа. По данным исследования D. Ehrmann и соавторов, распространенность НТГ составляла 35%, сахарного диабета — 10%, причем наследственная предрасположенность к нему имела у 80% пациентов с СД-2, тогда как при отсутствии нарушений углеводного обмена только у 30% [4].

Таким образом, было показано, что пациентки с СПЯ в возрасте 30–40 лет имеют повышенный риск развития НТГ и СД-2, причем особенно при наличии ожирения. Так, в исследовании R. Legro и соавторов больные с СПЯ, страдавшие ожирением, имели сахарный диабет в 7,5%, НТГ — 31,1% случаев, а с нормальной массой тела лишь 1,5% и 10% соответственно.

СПЯ и нарушения липидного обмена

В 1992 году Е. Talbott с сотрудниками из Питтсбургского университета, инициировав большое эпидемиологическое исследование по изучению факторов риска у женщин с СПЯ, показали, что они имеют более низкие уровни ЛПВП, более высокие ХС, ЛПНП, ТГ и ингибитора активатора плазминогена (ИАП-1), а также более высокие показатели артериального давления по сравнению с контрольной группой [5].

Причем, выявленные авторами различия были более характерны для женщин моложе 45 лет, тогда как в более старшей возрастной группе чаще обнаруживалось утолщение интимы сонной артерии. Это дало авторам основание предположить, что липидные нарушения развиваются у женщин с СПЯ уже в молодом возрасте и со временем приводят к ранним атеросклеротическим изменениям сонной артерии.

Во многих исследованиях было также отмечено, что женщины с СПЯ имеют более низкие уровни ЛПВП и/или ЛПВП2, а также более высокие уровни триглицеридов, общего холестерина и ЛПНП, чем женщины контрольной группы того же возраста и веса. У женщин с СПЯ обнаруживаются также нарушения фибринолитической активности крови с увеличением уровня ИАП-1, являющегося независимым фактором кардиоваскулярного риска и увеличивающего риск внутрисосудистого тромбоза.

Для женщин в постменопаузе, перенесших клиновидную резекцию яичников по поводу СПЯ, характерно значительное увеличение частоты сердечно-сосудистых событий по сравнению с женщинами контрольной группы того же возраста. Обнаружено также увеличение толщины стенки сонной артерии (по данным УЗИ) по сравнению с контрольной группой. Причем, толщина стенки сонной артерии положительно коррелировала с уровнем инсулина натощак и ИМТ.

Таким образом, можно считать, что пациентки с СПЯ, наряду с высоким риском развития СД-2, имеют повышенный риск развития коронарной болезни сердца. Это и было подтверждено в работе D. Sibula с соавторами, показавшей, что у женщин с СПЯ риск развития коронарных событий в 4 раза выше, чем в общей популяции [6].

СПЯ и инсулинорезистентность

В последние десятилетия было установлено, что гиперинсулинемия (ГИ) играет важную роль в патогенезе синдрома поликистозных яичников. У большинства женщин с СПЯ — как с ожирением, так и без него — имеется инсулинорезистентность (ИР) и компенсаторная гиперинсулинемия (ГИ), которые в настоящее время признаны относительно универсальным и фундаментальным признаком синдрома поликистозных яичников. Одним из доказательств значения ИР в патогенезе СПЯ является тот факт, что среди больных СД-2 распространенность СПЯ в 5 раз выше, чем без сахарного диабета [7]. В настоящее время признается, что инсулинорезистентность и гиперинсулинемия лежат в основе всех проявлений синдрома поликистозных яичников: гиперандрогении, репродуктивных нарушений, акне, гирсутизма и метаболических расстройств [8].

В случае наступления беременности у женщин с СПЯ инсулинорезистентность может стать фактором риска развития гестационного диабета. Как показали M. Mikola с соавторами, частота гестационного диабета у женщин с СПЯ составляет 40–46% [9].

Патогенез инсулинорезистентности при рассматриваемой патологии яичников имеет гетерогенный характер и обуславливается взаимодействием ряда факторов: генетического, гормональных, условий внутриутробного развития, внешних воздействий и др.

СПЯ и ожирение

Избыточная масса тела или ожирение имеется у 50–80% женщин с синдромом поликистозных яичников. Известно, что ожирение является заболеванием, тесно связанным с инсулинорезистентностью. Более того, у многих женщин нарастание массы тела предшествует клиническим проявлениям СПЯ. Выраженность ИР у женщин с СПЯ, имеющих ожирение, выше, чем у женщин с СПЯ и нормальной массой тела или у женщин контрольной группы [10]. Подтверждением негативного влияния ожирения на обмен глюкозы является тот факт, что распространенность НТГ среди женщин с синдромом поликистозных яичников и нормальным весом намного меньше, чем у женщин с СПЯ и ожирением.

Можно предположить, что с ожирением также связан ряд метаболических нарушений при СПЯ: 70% женщин с ожирением имеют хотя бы один нарушенный показатель липидограммы [11]. У женщин с СПЯ и ожирением определяются также более высокие уровни тестостерона и лютеинизирующего гормона по сравнению с пациентками, имеющими нормальную массу тела [12].

Обследуя женщин средиземноморского региона, группа итальянских исследователей показала, что среди женщин с СПЯ частота встречаемости НТГ и СД-2 составляет соответственно 15,7% и 2,5%. Причем у пациенток с НТГ, имеющих избыточную массу тела или ожирение, выявлялись значительно более высокие уровни инсулина как натощак, так и стимулированного глюкозой, более выраженные инсулинорезистентность, гиперандрогения, значительно более высокая реакция кортизола и андростендиона в ответ на введение АКТГ.

Более того, было показано, что частота и выраженность ИР возрастают по мере увеличения общей жировой массы тела и особенно в висцеральной области. У пациенток с СПЯ без ожирения более высокий коэффициент ОТ/ОБ по сравнению со здоровыми женщинами. По данным УЗИ, у них более развита висцеральная жировая ткань, чем у пациенток контрольной группы, что свидетельствует о связи инсулинорезистентности с топографией жира в организме.

Эти данные дают основание предположить, что ожирение играет немаловажную роль в развитии инсулинорезистентности, метаболических и гормональных нарушений у женщин с синдромом поликистозных яичников.

Жировая ткань как секреторный орган

Результаты исследований последних лет показали, что жировая ткань приспособлена не только к накоплению энергии в виде триглицеридов, но и секретирует целый ряд активных молекул — адипокинов, влияющих на потребление пищи, метаболические процессы, формирование оксидативного стресса и нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы, т. е. обладающих различными локальными, периферическими и центральными эффектами.

Жировая ткань является ключевым фактором в развитии и прогрессировании инсулинорезистентности. Активно протекающие в жировой ткани, особенно абдоминально-висцеральной, метаболические (преимущественно липолитические) процессы обеспечивают поступление большого количества свободных жирных кислот (СЖК) и цитокинов в кровоток.

Высвобождающиеся вследствие липолиза в висцеральных адипоцитах СЖК в больших количествах поступают в воротную вену и печень, а также в общий кровоток. В печени это приводит к уменьшению связывания гепатоцитами инсулина и развитию в ней ИР, торможению супрессивного действия инсулина на глюконеогенез, а также к системной гиперинсулинемии, в свою очередь, способствующей развитию периферической инсулинорезистентности. Попадая в сис-

темный кровоток, СЖК способствуют нарушению поглощения глюкозы и ее утилизации в мышечной ткани через цикл Randle и, таким образом, усилению периферической ИР. Избыточное содержание СЖК в крови служит источником накопления триглицеридов и продуктов неокисленного метаболизма СЖК в скелетных мышцах, мышцах сердца и, соответственно, нарушения инсулинзависимой утилизации глюкозы в этих тканях. СЖК оказывают также прямое токсическое воздействие на β -клетки поджелудочной железы (эффект липотоксичности).

В условиях ИР и избытка СЖК нарушается также обмен липидов и развивается атерогенная дислипидемия. Вследствие замедления катаболизма триглицеридов и богатых триглицеридами липопротеидов, повышенной аккумуляции липопротеидов очень низкой плотности происходит накопление эфиров холестерина в макрофагах, повышение уровня модифицированных липопротеидов низкой плотности, обладающих высокой способностью к окислению и проникновению в субэндотелиальное пространство сосудистой стенки, высоким сродством к рецепторам ЛПНП. Все эти свойства способствуют активному включению малых плотных частиц ЛПНП в процесс атерогенеза.

Среди адипокинов, секретируемых жировой тканью и влияющих на развитие ИР и метаболических нарушений, наиболее изученными в настоящее время являются лептин, фактор некроза опухолей- α (ФНО- α) и адипонектин.

Лептин — многофункциональный гормон жировой ткани, секретируемый адипоцитами пропорционально массе жировой ткани. Доказано воздействие лептина на центральную нервную систему, ряд нейроэндокринных функций, иммунную систему, костный метаболизм, липидный и углеводный обмен.

Влияние лептина на ИР было выявлено путем изучения метаболических показателей при лептин-дефицитных синдромах, которые сопровождаются гиперфагией, ожирением, гиперкортизолемией и сахарным диабетом 2 типа [13]. Введение экзогенного лептина способствовало нормализации метаболических показателей независимо от динамики массы тела, что послужило основанием для вывода о самостоятельном воздействии лептина на показатели инсулинемии и инсулинорезистентности.

Ряд авторов не исключает возможное влияние лептина на чувствительность к инсулину посредством прямого воздействия на уровне периферических тканей.

Ведущей функцией лептина, как показали последние исследования, является защита периферических тканей от эктопического накопления липидов. По мнению H. Unger и L. Orci, лептин является антистеатогенным гормоном и подобно инсулину, регулирующему гомеостаз глюкозы и предотвращающему развитие глюкотоксичности, регулирует гомеостаз жирных кислот, предохраняя от развития липотоксикоза [14]. В условиях лептинорезистентности реализации этих эффектов не происходит и, как следствие этого, триглицериды откладываются между волокнами скелетных и сердечной мышц, в миоцитах, печени.

В условиях нарушенного функционирования системы лептина происходят нарушения компенсаторного окисления СЖК при их избыточном поступлении и активируется неокислительный путь их метаболизма. Это приводит к накоплению неокисленных продуктов метаболизма СЖК и керамидов, нарушающих инсулинзависимое поглощение глюкозы тканями.

Таким образом, при избыточном развитии жировой ткани нарушение действия лептина может быть одним из ведущих факторов в развитии инсулинорезистентности, нарушении функции β -клеток.

При ожирении отмечено также повышение экспрессии фактора некроза опухолей- α , который рассматривается сегодня в качестве медиатора ИР. Полагают, что этот цитокин оказывает ауто- и паракринное действие и имеет наибольшее значение для развития инсулинорезистентности в жировой ткани. Механизм воздействия ФНО- α на чувствительность к инсулину заключается в снижении активности тирозинкиназы инсулинового рецептора и усилении фосфорилирования серина субстрата инсулинового рецептора, а также в торможении экспрессии GLUT-4 в мышечной и жировой ткани. ФНО- α также может способствовать развитию ИР непрямым путем, через стимуляцию липолиза в адипоцитах [15].

Пропорционально нарастанию массы жировой ткани в крови увеличивается концентрация *интерлейкина-6* (ИЛ-6). Продукция ИЛ-6 жировой тканью сальника в 2–3 раза превышает таковую подкожной абдоминальной жировой тканью. В связи со спецификой расположения висцеральной жировой ткани секретируемый ею ИЛ-6 имеет возможность прямого воздействия на метаболические процессы в печени путем подавления чувствительности рецепторов инсулина в ней.

Одним из уникальных продуктов, секретируемых жировой тканью, является *адипонектин*. В отличие от других адипокинов, секреция которых увеличивается пропорционально нарастанию массы жировой ткани, его уровень при ожирении ниже, чем у людей, имеющих нормальную массу тела. Многоцентровые исследования показали, что уровень адипонектина плазмы обратно пропорционален степени ожирения, массе жировой ткани, показателю ОТ/ОБ, дислипидемии и инсулинорезистентности.

Снижение показателя адипонектинемии имеет более тесные корреляционные взаимоотношения с ГИ и ИР, чем с ожирением в целом и массой жировой ткани.

Проспективное исследование, проведенное среди индейцев племени Пима, выявило, что низкий уровень адипонектина в плазме крови предшествует возникновению инсулинорезистентности. В эксперименте показано, что адипонектин способствует уменьшению ИР, стимулируя фосфорилирование тирозина рецептора инсулина, а также снижает поступление жирных кислот в печень и стимулирует их окисление путем активации протеинкиназы, способствуя снижению продукции глюкозы печенью, а также синтеза триглицеридов ЛПОНП [16,17]. В мышечной ткани адипонектин стимулирует — подобно лептину — окисление СЖК, уменьшает интрамио-

целлюлярные накопления липидов и улучшает чувствительность мышечной ткани к инсулину.

В рамках проспективного изучения проблем рака и питания в Европе (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) выявлено, что низкий уровень адипонектина имеет независимую корреляцию с увеличенным риском развития СД-2 у относительно здоровых людей. Результаты научных работ дали основание многим исследователям рассматривать адипонектин в качестве маркера инсулинорезистентности у больных сахарным диабетом 2 типа.

Клинические исследования также показали, что низкий уровень адипонектина ассоциируется с атерогенным липидным профилем и высокими показателями артериального давления. Было также показано, что у пациентов с СД-2 и ишемической болезнью сердца уровень адипонектина ниже, чем у пациентов без ИБС, что может свидетельствовать о его антиатерогенных свойствах. Обнаружена взаимосвязь между низким уровнем адипонектина, ожирением, инсулинорезистентностью, ИБС и дислипидемией [18].

Хотя физиологическая роль адипонектина окончательно не изучена, предполагается, что он может быть разновидностью матриксного протеина с потенциальными антиатерогенными и противовоспалительными эффектами. Его снижение может способствовать развитию связанных с ожирением метаболических нарушений и/или заболеваний, например, СПЯ. В исследовании F. Ogió и соавторов показано снижение уровня адипонектина у женщин с СПЯ и ожирением по сравнению с женщинами, имеющими нормальную массу тела [19].

В 2001 году был выделен полипептид — *резистин*, который секретируется преимущественно преадипоцитами и в меньшей степени зрелыми адипоцитами в основном абдоминальной локализации. По экспериментальным данным, резистин нейтрализует тормозящее влияние инсулина на продукцию глюкозы печенью и снижает поглощение глюкозы скелетной мускулатурой независимо от ГЛЮТ-4. Однако роль резистина в механизмах развития ИР еще недостаточно ясна: имеются работы, в которых не удалось подтвердить его роль в патогенезе инсулинорезистентности.

СПЯ и проявления метаболического синдрома

Часто развивающиеся у женщин с синдромом поликистозных яичников нарушения обмена глюкозы, липидов, артериальная гипертензия позволяют отнести СПЯ к метаболическим заболеваниям, а ключевым патогенетическим звеном выявляемых при СПЯ нарушений являются инсулинорезистентность и гиперинсулинемия. Действительно, инсулинорезистентность находят у 58% больных с артериальной гипертензией, у 84% с гипертриглицеридемией, у 42% с гиперхолестеринемией, у 66% с НТГ.

Комплекс метаболических нарушений, в основе которых лежат ИР и компенсаторная гиперинсулинемия, были объединены рамками метаболического синдрома. Синдром поликистозных яичников также может рассматриваться как одно из проявлений метаболического синдрома.

Метаболический синдром (МС) это комплекс гормональных и метаболических нарушений и заболеваний, значительно ускоряющих развитие атеросклеротических сосудистых заболеваний. Согласно рекомендациям *Adult Treatment Panel III (АТР III)*, метаболический синдром можно определить как совокупность метаболических осложнений ожирения.

Основные симптомы и проявления метаболического синдрома:

- абдоминально-висцеральное ожирение,
- инсулинорезистентность и гиперинсулинемия,
- дислипидемия,
- артериальная гипертензия,
- нарушенная толерантность к глюкозе / сахарный диабет 2 типа,
- ранний атеросклероз/ИБС,
- нарушения гемостаза,
- гиперурикемия и подагра,
- микроальбуминурия,
- гиперандрогения.

Диагностические критерии метаболического синдрома до последнего времени являлись предметом острых дебатов. Существует несколько вариантов дефиниций метаболического синдрома — версии ВОЗ, EGIR, NCEP АТР III. Критерии метаболического синдрома, ранее предложенные рабочей группой ВОЗ, более опираются на инсулинорезистентность как необходимый компонент метаболического синдрома. Оценка инсулинорезистентности требует выполнения трудоемкого и дорогого клэмп-теста, и, естественно, ограничивает его использование как при массовых исследованиях, так и в широкой клинической практике. Критерии, предложенные комитетом экспертов Национальной образовательной программы по холестерину — *The National Cholesterol Education Program (NCEP) АТР III* — включают уровень глюкозы крови натощак, окружность талии, артериальное давление, уровни триглицеридов и ХС ЛПВП. Важным преимуществом диагностических критериев, предложенных АТР III, является простота исполнения. Основная цель рекомендаций NCEP АТР III — поддержать цели АТР I и АТР II по первичной профилактике коронарной болезни сердца у людей с высоким ХС ЛПНП и сместить акценты на людей с множественными факторами риска, т.е. на лиц с метаболическим синдромом.

В 2004 году на Международной Федерации Диабета (IDF) был достигнут консенсус по диагностическим критериям метаболического синдрома: для постановки диагноза достаточно наличия абдоминального ожирения в сочетании с любыми двумя факторами риска, приведенными в таблице 1.

Основная цель консенсуса IDF — максимально раннее выявление групп риска. Женщины с СПЯ входят в эту категорию.

Атерогенные липидные нарушения, характерные для метаболического синдрома, — частое явление при СПЯ. Так R. Wild с соавторами показали, что у женщин с СПЯ уровень триглицеридов в 2 раза выше, а ХС ЛПВП на 26% ниже по сравнению с контрольной группой [20]. Даже при нормальной массе тела у женщин с СПЯ в исследовании G.S. Conway с соавторами

и E. Talbott с соавторами выявлено снижение уровня субфракции ЛПВП2 [21,22]. Как показали I. Pirwany с соавторами, даже при нормальном уровне ЛПНП у женщин с СПЯ может обнаруживаться характерное для метаболического синдрома увеличение уровней ЛПОНП и мелких плотных частиц ЛПНП [23].

У женщин с СПЯ — как с ожирением, так и нормальной массой тела — имеются повышенные уровни ИАП-1 и фибриногена.

Такой компонент метаболического синдрома, как артериальная гипертензия, не является частым симптомом у пациентов с СПЯ. Однако в ретроспективном исследовании женщин, 20–30 лет назад лечившихся по поводу СПЯ, была отмечена более высокая частота АГ по сравнению с контрольной группой. В группе женщин 49–59 лет с СПЯ в анамнезе АГ встречалась в 3 раза чаще, чем в контрольной группе [24]. В исследовании D. Cibula с соавторами, значимой разницы в частоте АГ между женщинами с СПЯ и контрольной группой выявлено не было [25]. Многие считают, что манифестация АГ у женщин с СПЯ происходит в более старшей возрастной группе.

Широкие эпидемиологические исследования подтвердили высокий риск развития ССЗ у пациентов с метаболическим синдромом. У пациенток с СПЯ результаты ретроспективных исследований выявили увеличение риска смертности, связанной с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом. Комбинация таких проявлений метаболического синдрома, как ожирение, СД-2, дислипидемия и артериальная гипертензия у женщин с СПЯ, увеличивает риск инфаркта миокарда в 7 раз по сравнению с женщинами того же возраста без синдрома [26].

В проспективном исследовании женщин с СПЯ, подвергшихся секторальной резекции яичников, выявлено, что при синдроме поликистозных яичников риск развития инфаркта миокарда в 7 раз выше, а распространенность СД-2 и АГ в 7 и 3 раза превышает таковую в контрольной группе [27]. Во многих исследованиях показано, что у женщин с СПЯ часто обнаруживаются, по данным УЗИ общей и внутренней сонной артерий, признаки раннего развития атеросклероза. В ряде исследований женщины с синдромом поликистозных яичников в постменопаузальном периоде имели более выраженные признаки поражения коронарных сосудов (по данным коронарокардиографии) по сравнению с женщинами того же возраста без СПЯ.

Если распространенность метаболического синдрома в общей популяции составляет 14–24%, то среди больных с СПЯ — 43% [28].

Тем не менее, по мнению R.S. Legro, поскольку не все

женщины с СПЯ имеют метаболический синдром, не у всех таких пациенток увеличена частота событий ССЗ [29]. Однако, как показано во многих исследованиях, женщины с СПЯ без метаболического синдрома имеют факторы риска развития ССЗ, определяющих повышенный риск развития СС событий. И хотя в ряде исследований не было показано увеличение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний среди больных с СПЯ по сравнению с контрольной группой, тем не менее среди подобных пациенток отмечалась высокая распространенность нефатальных цереброваскулярных заболеваний.

Учитывая вышесказанное, лечение пациенток с синдромом поликистозных яичников должно быть комплексным и включать мероприятия, направленные не только на нормализацию репродуктивной функции, но и на имеющиеся факторы риска развития СД-2 и ССЗ.

Лечение метаболических нарушений при СПЯ

В прошлом лечение больных с СПЯ было направлено в основном на устранение ановуляции и уменьшение гирсутизма. Однако, изменение представлений о патогенетических механизмах, лежащих в основе синдрома, а также частое сочетание СПЯ с нарушениями обмена липидов и глюкозы привело к изменению алгоритма обследования и тактики лечения женщин с СПЯ.

Обследование женщин с синдромом поликистозных яичников, наряду с сугубо гинекологическим, должно обязательно предусматривать определение антропометрических параметров (вес, рост, ИМТ, окружность талии), показателей липидного и углеводного обмена, измерение артериального давления. При наличии избыточной массы тела или ожирения — проведение глюкозотолерантного теста, поскольку имеются данные, свидетельствующие о том, что при СПЯ чаще встречается постпрандиальная гипергликемия, а более чем у 25% женщин с синдромом поликистозных яичников и ожирением к 30-летнему возрасту развивается НТГ или СД-2.

Таблица 1

Новые диагностические критерии метаболического синдрома (IDF)

Показатели	Значение
Окружность талии (ОТ)	> 94 см для европеоидов мужчин и > 80 см для женщин с учетом этнической специфики для других групп
Триглицериды	≥ 1,7 ммоль/л (≥ 150 мг/дл) или специфическое лечение данного нарушения
ХС ЛПВП	< 1,03 ммоль/л (< 40 мг/дл) у мужчин, < 1,29 ммоль/л (< 50 мг/дл) у женщин, или специфическое лечение данного нарушения
Артериальное давление	Систолическое АД ≥ 130 или диастолическое АД ≥ 85 мм рт. ст., или лечение ранее диагностированной артериальной гипертензии
Глюкоза плазмы натощак	≥ 5,6 ммоль/л (≥ 100 мг/дл) или ранее диагностированный сахарный диабет 2 типа (СД-2) при гликемии натощак выше 5,6 ммоль/л или 100 мг/дл, рекомендуется проведение перорального глюкозотолерантного теста (ОГТТ), не являющегося необходимым для постановки диагноза метаболического синдрома.

Исходя из современных представлений о ключевой роли инсулинорезистентности и компенсаторной гиперинсулинемии в патогенезе СПЯ и сопряженных метаболических нарушений, резонно считать, что уменьшение ИР и ГИ может благоприятно повлиять на течение заболевания.

Поскольку большинство пациенток с СПЯ имеют ожирение, играющее важнейшую роль в механизмах развития инсулинорезистентности, то трудно переоценить роль снижения массы тела в лечении этого заболевания. R. Pasquali с соавторами проанализировали эффективность низкокалорийной диеты (1000–1500 ккал) в течение 8 месяцев у 20 больных с СПЯ (ИМТ 32). Средняя потеря веса составила 10 кг, и сопровождалась значительным снижением уровня инсулина после ГТТ [30]. Подобные результаты сообщили и другие исследователи, показавшие, что снижение массы тела оказывает положительное влияние на гиперинсулинемию у женщин с СПЯ. Причем такой эффект не требовал существенной потери веса и проявлялся уже при снижении массы тела на 2–5% от исходной [31]. Именно при таком снижении массы тела могут восстановиться овуляция, уменьшиться гиперандрогения, улучшиться метаболические показатели, а примерно в 30% случаев наступает беременность. В исследовании M. Huber-Buchholz с соавторами показано, что у каждой второй пациентки на фоне умеренного снижения массы тела (2–5%) восстановился менструальный цикл, а у 2 из 18 наступила беременность [32].

Сообщалось также о снижении общего и свободного тестостерона, андростендиона и увеличении секстероидсвязывающего глобулина (СССГ).

При снижении веса, как было показано в исследованиях, на фоне уменьшения инсулинорезистентности и улучшения основных клинических проявлений заболевания, улучшаются показатели сердечно-сосудистых факторов риска: общего холестерина, триглицеридов и ХС ЛПНП. Снижение общего холестерина на 15% и увеличение ХС ЛПВП на 10% на фоне соблюдения очень низко калорийной диеты в течение 6 месяцев у женщин с ожирением и СПЯ наблюдали P. Andersen с соавторами [33].

Подтверждено, что умеренное снижение массы тела эффективно в предупреждении развития СД-2 у больных ожирением и НТГ. Исследования Diabetes Prevention Program (DPP) и Diabetes Prevention Study (DPS) показали: в течение 3 лет изучения на фоне снижения массы тела на 7% от исходной частота развития СД-2 уменьшилась на 58%.

Поэтому можно ожидать, что мероприятия, направленные на снижение массы тела, могут привести не только к уменьшению проявлений заболевания — восстановить нарушенную функцию яичников и оказать положительное воздействие на углеводный и липидный обмен, но и в целом улучшить прогноз жизни пациенток.

В связи с этим, несомненно, терапией первой линии для женщин с СПЯ и ожирением должно быть лечение, направленное на снижение массы тела.

Известно, что если потребление энергии (калорий с пищей) эквивалентно ее трате, то масса тела постоян-

на. Появление, развитие и прогрессирование ожирения определяется нарушением энергетического баланса за счет переизбытка, чрезмерного потребления жирной пищи, низкой физической активности. Даже относительно незначительное превышение потребления энергии сверх ее траты приводит к увеличению веса.

Поэтому изменение питания с увеличением двигательной активности, направленное на создание энергетического дефицита, является основой лечения ожирения.

Для снижения массы тела назначается питание с умеренным дефицитом калорий. Расчет калорийности суточного рациона для каждой пациентки проводится индивидуально по специальным формулам, предложенным ВОЗ, с учетом пола, возраста и уровня ее физической активности. Для снижения веса и создания отрицательного энергетического баланса полученную величину калорийности суточного рациона уменьшают на 20% (500–600 ккал). Во избежание появления болезненного чувства голода и ухудшения психического состояния женщины первоначальное уменьшение калорийности не должно превышать 600–800 ккал. Поэтому в случае потребления пациенткой более 3000 ккал в сутки, уменьшение энергоемкости рациона проводится поэтапно в течение 4–6 недель до достижения индивидуальной нормы калорий. Нижний порог ограничения калорийности суточного рациона составляет 1200 ккал.

Показано, что при одинаковой суммарной калорийности питание с высоким содержанием жиров вызывает более выраженную прибавку веса, чем питание с высоким содержанием углеводов. Уменьшение же потребления жиров приводит к более устойчивому снижению массы тела. Проведенный нами анализ дневников питания больных ожирением показал, что они в большинстве своем предпочитают жирную пищу, в их рационе преобладают продукты, содержащие так называемые «скрытые» жиры (сосиски, мясные и колбасные изделия, сыры, орехи, семечки). Жир не только наиболее энергоемкий компонент пищи (1 г жира = 9 ккал), но и обладает высокой способностью к депонированию. Кроме того, придавая пище приятный вкус и вызывая лишь слабое чувство насыщения, жиры способствуют переизбытку.

Рекомендуемая ВОЗ система питания со сниженной калорийностью и ограничением жиров получила широкое распространение при лечении ожирения. Предлагаемое потребление жиров составляет 25–30% от общей калорийности рациона, в том числе насыщенных жиров не более 8–10%. Источниками насыщенных жиров являются продукты животного происхождения. Предпочтение отдается растительным жирам (за исключением кокосового и пальмового масла), включающим преимущественно ненасыщенные жирные кислоты и не содержащим холестерина. Однако необходимо помнить, что по калорийности растительные жиры превосходят животные: в 100 г растительных масел содержится около 900 ккал, а в 100 г сливочного масла — 730 ккал.

Для снижения потребления жиров исключаются или сводятся до минимума употребление продуктов с

их высоким содержанием (майонез, сливки, жирный творог и творожная масса; жирные — более 30% — сорта сыра; копчености, ветчина, грудинка; рыбные консервы в масле; торты, пирожные, выпечка; чипсы, орехи, семечки и т. д.). Отдается предпочтение нежирным сортам рыбы, молока, кисломолочных продуктов, творога, постным сортам мяса, разнообразным морепродуктам. Максимально ограничиваются продукты, содержащие так называемые «скрытые» жиры (колбасные изделия, мороженое, шоколад, орехи, семечки и т. д.).

Питание с низким содержанием жиров хорошо переносится, поскольку оно не требует резких запретов на те или иные продукты. Такое питание не приводит к усилению аппетита и чувства голода и облегчает формирование нового стереотипа пищевого поведения пациентки.

Доказано также, что на фоне питания с низким содержанием жиров улучшаются липидный состав крови, показатели АД, уменьшается инсулинорезистентность. Для того чтобы уменьшить поступление жиров с пищей, необходимо также научить больных правильно готовить пищу: стараться не жарить, а тушить или парить, заправлять салаты не майонезом, а низкокалорийными приправами. Для примера, столовая ложка майонеза содержит 157 ккал и 17 г жира, а салатного соуса — 61 ккал и 6 г жира, кетчупа — 7 ккал и 0 г жира, сока лимона — 3 ккал и 0 жира.

При правильно составленном рационе за счет углеводов должно обеспечиваться 55–60% суточной энергетической потребности организма. Углеводы имеют низкую энергетическую ценность (в 1 г 4 ккал), быстро насыщают, улучшают работу кишечника, имеют низкую способность к депонированию. В рекомендуемом рационе должны преобладать продукты, содержащие неусвояемые (клетчатка, растительные волокна) и медленноусвояемые (крахмал) углеводы: овощи, фрукты, ягоды, бобовые, изделия из муки грубого помола, крупы. Богатые клетчаткой овощи и фрукты являются также источником минеральных солей и витаминов. Не менее 3–4 раз в дневной рацион должны включаться разнообразные овощи; умеренно сладкие фрукты — не менее 2–3 раз. Полезно каждый прием пищи начинать с овощного салата с низкокалорийной заправкой или без нее, добавлять овощи (кроме картофеля) в мясные и рыбные блюда, на десерт вместо запеканок, желе, концентрированных компотов и др. употреблять свежие и печеные фрукты. Следует также рекомендовать исключить из питания продукты, содержащие легкоусвояемые углеводы: сахар, варенье, мед, шоколад, кондитерские изделия, сладкие напитки; из фруктов — виноград, бананы, финики, а также дыню. Без ограничений можно употреблять помидоры, огурцы, различные виды капусты, зелень, зеленые салаты, сладкий перец, кабачки, баклажаны, морковь, свеклу.

Суточная потребность в белках составляет в среднем 1,5 г на килограмм массы тела. При сбалансированном питании за счет белков пищи должно обеспечиваться 15% энергетических потребностей орга-

низма. Как источники животного белка рекомендуются нежирные сорта мяса и рыбы, птица, молочные продукты менее 2,5% жирности, нежирные сорта сыра, морепродукты; как источники растительного белка — соя, фасоль, горох, грибы. Суточную потребность в белках полностью обеспечивают 400 г нежирного творога, рыбы или мяса.

Белковые продукты животного происхождения часто содержат жир, поэтому их энергетическая ценность выше белковых продуктов растительного происхождения, растительные же белковые продукты содержат клетчатку, поэтому полезно некоторое количество животных белков (примерно 1/3) заменить растительными. Это уменьшит калорийность пищи и увеличит поступление балластных веществ, способствующих наполнению желудка и улучшению работы кишечника.

Важно также организовать правильный режим питания пациенток: дробное питание в течение дня с 3 основными и 2 промежуточными приемами пищи. Ужинать следует не позднее, чем за 4 часа до отхода ко сну. Распределение суточной калорийности между приемами пищи должно быть следующим: завтрак — 25%, второй завтрак — 10%, обед — 35%, полдник — 10% и ужин — 20% от общего числа калорий..

Потребление жидкости регулируется в зависимости от характера сопутствующих заболеваний. Обычно рекомендуется потребление 1,5 литров жидкости в день, включая супы, соки, фрукты и т. д. Резкое ограничение жидкости способствует камнеобразованию в почках.

Физические нагрузки являются важнейшей составляющей в лечении ожирения. Они оказывают благоприятное влияние на физическое здоровье, стимулируют окисление жира, способствуют уменьшению массы висцеральной жировой ткани, улучшению чувствительности к инсулину, показателей липидного обмена, снижению артериального давления, предохраняют потерю тощей массы тела. Наиболее доступным и эффективным видом физической нагрузки является регулярная ходьба по 30–40 минут в день, 4–5 раз в неделю. Ходьба увеличивает расход энергии на 60–200 ккал/час у пациентов с избыточной массой тела или ожирением, обычно ведущих малоподвижный образ жизни. Как показывают многочисленные исследования, физические нагрузки являются также лучшим способом успешного удержания сниженного веса.

В работе М.М. Huber-Buchholz и соавторов показано, что у 50% наблюдавшихся ими женщин физические упражнения способствовали улучшению чувствительности к инсулину и восстановлению овуляции.

Известно, как трудно снизить вес, но еще труднее удержать достигнутый. В тех случаях, когда диетические мероприятия и увеличение физической активности не позволяют достичь желаемых результатов, назначается медикаментозная терапия такими препаратами, как *сибутрамин* и *орлистат*.

Сибутрамин (Меридиа, фирма Abbott Laboratories, США) является препаратом центрального действия нового поколения. Фармакологическое действие препарата заключается в селективном торможении

обратного захвата серотонина и норадреналина в синапсах центральной нервной системы. Вследствие такого двойного механизма действия сибутрамин оказывает влияние на обе стороны энергетического баланса: усиливая и пролонгируя чувство насыщения, уменьшает поступление энергии за счет снижения количества потребляемой пищи; включая перекусы, снимает пищевую зависимость, т. е. способствует нормализации пищевого поведения. Сибутрамин также увеличивает расход энергии (вследствие усиления термогенеза), уменьшает снижение скорости метаболизма, происходящее на фоне похудения, тем самым помогая удержанию достигнутого веса.

Оптимальными суточными дозами сибутрамина, которые вызывают значимое снижение массы тела с хорошей переносимостью и безопасностью, являются 10 и 15 мг. В клинических исследованиях было показано, что применение препарата в сочетании с гипокалорийной диетой и изменением образа жизни позволяет добиться более значительной потери массы тела и более эффективно, по сравнению с плацебо, удерживать достигнутые результаты лечения. Так, в крупных многоцентровых плацебоконтролируемых исследованиях эффективности сибутрамина в течение года клинически значимое снижение веса на 5% и более от исходного было достигнуто у 82% пациентов с ожирением.

В исследованиях эффективности данного препарата было показано, что применение сибутрамина сопровождалось не только снижением массы тела, но и улучшением липидного спектра крови, показателей гликемии, мочевой кислоты. Из-за механизма своего действия препарат может вызывать умеренное дозозависимое повышение частоты сердечных сокращений и артериального давления. В исследованиях было показано, что в группах, принимавших препарат, отмечено повышение уровней систолического (на 0,3–2,7 мм рт. ст.) и диастолического (на 1,6–3,4 мм рт. ст.) артериального давления и частоты сердечных сокращений на 2–5 ударов в минуту. Однако в большинстве случаев при уменьшении массы тела на фоне приема сибутрамина наблюдалось снижение показателей АД, хотя и менее выраженное, чем у больных, похудевших на немедикаментозной терапии.

Однако недавно проведенное уточнение данных плацебоконтролируемых исследований с использованием сибутрамина показало, что гипертензия не является частым побочным действием препарата (<1,5%) и, в целом, изменение артериального давления при применении сибутрамина у пациентов без артериальной гипертензии и у пациентов с хорошо контролируемой АГ сравнимо с таковым в группе плацебо.

На сегодняшний день данные исследований и накопленный опыт использования сибутрамина в клинической практике, показали, что применение препарата в сочетании с изменением образа жизни в значительной степени повышает эффективность немедикаментозной терапии в достижении клинически значимого снижения веса и его последующего удержания, а также в улучшении гликемического

контроля и липидного профиля (особенно показателей триглицеридов и ХС ЛПВП).

Орлистат (Ксеникал, фирма F. Hoffmann—La Roche Ltd, Швейцария) — препарат периферического действия, оказывающий терапевтическое воздействие в пределах желудочно-кишечного тракта и не обладающий системными эффектами. Орлистат является специфическим, длительно действующим ингибитором желудочно-кишечных липаз. Препарат ковалентно связывается с активным центром фермента, инактивируя его. Это препятствует расщеплению и последующему всасыванию около 30% жиров, поступающих с пищей, создавая тем самым дефицит энергии и способствуя снижению массы тела. Одновременно орлистат уменьшает количество свободных жирных кислот и моноглицеридов в просвете кишечника, что снижает растворимость и последующее всасывание холестерина, способствуя снижению гиперхолестеринемии.

В рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях эффективности применения орлистата отмечено достоверно большее снижение массы тела на фоне применения орлистата (9,2%) по сравнению с плацебо (5,8%). Причем более интенсивное снижение массы тела на фоне лечения орлистатом сопровождалось уменьшением факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, таких как гиперинсулинемия, гиперхолестеринемия, а также снижением уровня АД, уменьшением массы висцеральной жировой ткани.

Выявлен дозозависимый эффект действия препарата. Оптимальной является доза 360 мг в день. Орлистат принимается трижды в день по 120 мг во время еды или в течение 1 часа после нее.

Побочные действия орлистата ограничиваются симптомами со стороны желудочно-кишечного тракта, которые, по сути, являются проявлениями механизма действия препарата: маслянистые выделения из заднего прохода, жирный стул, позывы на дефекацию, учащение дефекации, метеоризм. Обычно эти побочные действия слабо выражены и возникают на ранних этапах лечения. Они непосредственно связаны с избыточным содержанием жира в пище.

В последние годы изучается, а в научно-медицинской литературе обсуждается вопрос о целесообразности применения «препаратов-сентетайзеров», воздействующих на чувствительность периферических тканей к инсулину и тем самым снижающих уровень циркулирующего инсулина. Значение этих препаратов важно не только для улучшения репродуктивной функции, но и предотвращения или компенсации ассоциированных с инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией метаболических нарушений.

С середины 90-х годов с этой целью изучаются возможности применения *метформина* (Глюкофаж — фирма Мерк Сантэ для Никомед, Франция), который уже более 40 лет широко используется в терапии СД-2. Известно, что глюкофаж улучшает чувствительность периферических тканей к инсулину, снижает продукцию глюкозы печенью через влияние на

глюконеогенез, снижает гликогенолиз. Уменьшая периферическую инсулинорезистентность, препарат улучшает утилизацию глюкозы в мышцах, печени, жировой ткани, тормозит всасывание глюкозы в кишечнике. Отмечено значительное снижение уровней инсулина и проинсулина у больных с сахарным диабетом как с ожирением, так и без него. Препарат не обладает гипогликемизирующим эффектом и потому может быть опасен при применении пациентами с инсулинорезистентностью без СД-2.

Многочисленные экспериментальные и клинические исследования показали, что глюкофаж оказывает благоприятное влияние на показатели липидного спектра крови, систему гемостаза (снижение уровней ИАП-1 и фактора Виллебранда), тормозит всасывание глюкозы в кишечнике, а также обладает слабым анорексигенным эффектом. Является единственным из антидиабетических препаратов, обладающим доказанным влиянием на снижение частоты осложнений сахарного диабета 2 типа. Так, в исследовании UK prospective Diabetes Study (UKPDS) было показано снижение общей смертности на 36%; смертности, связанной с сахарным диабетом, инфарктом миокарда и инсультом, соответственно на 42%, 39% и 41% у больных СД-2 с избыточной массой тела, получавших глюкофаж, по сравнению с пациентами, находившимися на терапии инсулином или препаратами сульфонилмочевины, при одинаковой степени компенсации углеводного обмена.

В 5-летнем исследовании, проведенном в Канаде и охватившем 12000 больных СД-2, продемонстрировано снижение общей и сердечно-сосудистой смертности среди больных, получавших монотерапию глюкофажом или в комбинации с другими антидиабетическими препаратами, на 40% по сравнению с больными, принимавшими препараты сульфонилмочевины.

Позитивное влияние глюкофажа на факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний было выявлено не только у больных с сахарным диабетом 2 типа, но и у пациентов с метаболическим синдромом. Рандомизированное плацебоконтролируемое исследование Biguanides and Prevention of the Risk of Obesity (BIGPRO), включавшее 324 больных с абдоминальным ожирением без сахарного диабета, показало, что применение глюкофажа сопровождалось более выраженным по сравнению с плацебо снижением массы тела, инсулина плазмы, общего холестерина и показателей фибринолиза (ИАП-1 и фактора Виллебранда) [34]. В ряде экспериментальных и клинических исследований было выявлено прямое благоприятное действие глюкофажа на микроциркуляцию и функцию эндотелия.

Исследования влияния глюкофажа на липидный обмен как при СД-2, так и при абдоминальном ожирении и дислипидемии без СД, продемонстрировали благоприятное влияние препарата на показатели липидного спектра крови.

Таким образом, механизм действия глюкофажа и результаты его применения в клинической практике как у больных СД-2, так и без нарушений углеводного обмена при абдоминальном ожирении, дислипиде-

мии, метаболическом синдроме позволили предположить, что назначение препарата женщинам с синдромом поликистозных яичников будет способствовать не только нормализации репродуктивной функции, но и улучшению профиля факторов риска, тем самым оказывая превентивное действие в отношении развития ССЗ и сахарного диабета.

Действительно, улучшение чувствительности к инсулину на фоне глюкофажа у пациенток с синдромом поликистозных яичников было подтверждено в исследованиях, использовавших эугликемический клэмп-метод [35,36]. Результаты рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования эффективности глюкофажа в дозе 1500 мг в сутки в течение 6 месяцев с использованием клэмп-метода, опубликованные Р. Moghetti с соавторами, показали снижение инсулинорезистентности, независимое от изменения массы тела [37].

Как показано многими исследованиями, снижение инсулинорезистентности на фоне приема глюкофажа сопровождается не только уменьшением гиперандрогении, улучшением овариальной функции и менструального цикла, но, что очень важно, и улучшением метаболического профиля.

Множество исследований по применению глюкофажа в дозе 1500–1700 мг в сутки (по крайней мере, в течение 2–3 месяцев) показали значительное снижение уровней андрогенов: общего тестостерона от 25 до 60%, свободного тестостерона от 20 до 73%, андростендиона от 25 до 50%, 17-оксипрогестерона на 50%. В пяти независимых исследованиях по применению препарата у женщин с СПЯ в качестве терапии первой линии в течение 8 недель было показано, что применение препарата приводило к снижению уровня инсулина, сопровождавшееся снижением уровней как общего, так и свободного тестостерона, повышением СССГ и снижением уровня ЛГ. У 38% женщин отмечено улучшение репродуктивной функции. Исследования по применению глюкофажа показали, что применение препарата в течение 6 месяцев у 50% женщин сопровождалось улучшением менструального цикла. Причем эффективность препарата выше у пациенток с высоким уровнем инсулина. По данным других авторов, при применении глюкофажа в течение 3–6 месяцев эффективность восстановления овуляторных циклов достигает 46%–53% [38].

Ряд исследований показал высокую эффективность препарата у подростков с СПЯ: через 6 месяцев овуляция наблюдалась у 76% леченных.

Было также показано, что положительный эффект глюкофажа отразился в следующих показателях: площадь под кривой инсулина на фоне ГГТ уменьшилась на 45%; снизились уровни как базального, так и стимулированного 17а-оксипрогестерона; уменьшилось содержание общего и свободного тестостерона; повысился уровень СССГ. В рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании J. Nestler и D. Jakubowicz было показано, что назначение глюкофажа женщинам с СПЯ и нормальным весом приводило к уменьшению ОТ/ОБ

без изменений ИМТ [39]. L. Harborne с соавторами и другие исследователи сообщают, что применение глюкофажа способствовало восстановлению овуляции и снижению массы тела, но не оказывало существенного влияния на гирсутизм. В рандомизированном исследовании с участием 150 женщин с ожирением, получавших сибутрамин по 10 мг в день или орлистат по 120 мг три раза в день, либо глюкофаж по 850 мг дважды в сутки, показано что через 6 месяцев лечения у всех обследованных ИМТ снизился на 9–14%. В другом исследовании применение глюкофажа по 850 мг дважды в день в сочетании с низкокалорийной диетой (1200–1400 ккал/сутки) было более эффективно в снижении массы тела, чем только диетотерапия у женщин с ожирением независимо от наличия СПЯ.

L. Harborne с соавторами, проанализировав результаты семи рандомизированных плацебоконтролируемых (шесть из которых двойные слепые) исследований по применению глюкофажа при синдроме поликистозных яичников, выявили следующее. Применение препарата благоприятно повлияло на компоненты метаболического синдрома: уровень инсулина снизился на 27%, масса тела — на 4%, одновременно уровень ХС ЛПНП снизился, а ХС ЛПВП повысился. Уменьшились также и проявления СПЯ: уровень андрогенов снизился на 21%, у каждой второй пациентки улучшился менструальный цикл, уменьшились гирсутизм и акне [40].

В исследовании L. Morin-Papunen с соавторами (2003) показано, что применение глюкофажа у женщин с СПЯ привело к значимому снижению уровня С-реактивного белка, являющегося маркером повышенного риска развития ССЗ, особенно у женщин с ожирением [41]. Обнаружено также, что на фоне лечения глюкофажем снижается уровень СЖК в плазме.

Применение глюкофажа у женщин с СПЯ и артериальной гипертензией, по сообщениям С. Glueck с соавторами способствовало снижению систолического и диастолического артериального давления; отмечалось также снижение уровня ИАП-1.

В исследовании 2001–2003 гг. продемонстрировано, что длительное применение глюкофажа у лиц с НТГ снижает риск развития СД-2 на 31%. У больных с сахарным диабетом применение глюкофажа снижает риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Однако исследований, касающихся влияния глюкофажа на сердечно-сосудистые осложнения и частоту развития СД-2 у женщин с синдромом поликистозных яичников, не проводилось. При получении положительных результатов можно было бы применять глюкофаж не только у женщин репродуктивного возраста с СПЯ, но у пациенток в постменопаузе с поликистозом в анамнезе.

Из препаратов нового класса лекарственных средств большие надежды возлагаются на возможность применения *тиазолидиндионов* (глитазонов). Воздействуя на специфические ядерные *PPAR-γ* рецепторы (активируемый пролифератором пероксисом ядерный рецептор-γ), расположенные в жировой, мышечной ткани и паренхиматозных органах,

тиазолидиндионы уменьшают инсулинорезистентность и оказывают регулирующее влияние на метаболизм глюкозы и липидов. Было показано, что препараты снижают инсулинорезистентность и уровень инсулина у больных с НТГ или нормальной толерантностью к глюкозе. В эксперименте показано, что тиазолидиндионы, активируя *PPAR-γ*, ускоряют дифференцировку адипоцитов, приводя к увеличению числа малых адипоцитов — более чувствительных к инсулину, чем зрелые адипоциты. Однако активация *PPAR-γ* не объясняет всех эффектов тиазолидиндионов на метаболизм глюкозы. В ряде пре-клинических исследований показан эффект препаратов на метаболизм глюкозы, не зависящий от *PPAR-γ*. Тиазолидиндионы снижают секрецию СЖК и ФНО-α адипоцитами и именно так косвенно улучшают обмен глюкозы в мышцах и снижают продукцию глюкозы печенью [42].

Первым препаратом этой группы был троглитазон, ныне в связи с высокой гепатотоксичностью изъятый с рынка.

Новое поколение тиазолидиндионов — пиоглитазон и розиглитазон — стало применяться относительно недавно в терапии больных СД-2 и только начинает изучаться при СПЯ без сахарного диабета.

У пациентов с СД применение препаратов приводило к снижению уровня глюкозы плазмы, HbA1c, инсулина и С-пептида натошак, улучшению чувствительности к инсулину. Оба препарата также увеличивали уровни ХС ЛПВП и ХС ЛПНП и снижали СЖК, и только пиоглитазон существенно снижал уровень триглицеридов.

По применению препаратов у больных с синдромом поликистозных яичников имеется относительно немного сообщений. В недавних исследованиях И.И. Дедов с соавторами, а также А. Shobokshi с соавторами выявили, что применение препаратов у женщин с СПЯ уменьшает инсулинорезистентность, гиперандрогению и способствует восстановлению овуляции [43,44].

В ряде исследований было показано, что пиоглитазон снижает гиперандрогению; он более эффективен в восстановлении овуляции у женщин с синдромом поликистозных яичников, ожирением и инсулинорезистентностью и менее эффективен при сочетании ожирения и нормальной чувствительности к инсулину. Применение розиглитазона также способствовало восстановлению овуляции и снижению гиперандрогении.

Однако в краткосрочных исследованиях применения троглитазона у женщин с синдромом поликистозных яичников не было отмечено существенной динамики уровней общего холестерина, ЛПНП, ЛПВП или триглицеридов, хотя фиксировалось выраженное снижение ИАП-1 и активатора тканевого плазминогена, коррелировавшее с уменьшением уровня инсулина.

В 2001 году появилось сообщение N. Cataldo и соавторов о применении розиглитазона у пациенток с СПЯ в течение 5 месяцев: оно привело к снижению инсулинорезистентности, уменьшению гиперандрогении,

снижению уровня тестостерона на 20%, нормализации менструального цикла. Однако в этом исследовании отмечено дозозависимое увеличение массы тела на 0,5–3,7 кг, которое могло быть обусловлено стимуляцией адипогенеза, некоторым повышением аппетита и, возможно, задержкой жидкости в организме.

Таким образом, лечение женщин с синдромом поликистозных яичников должно быть комплексным. Оно будет эффективным только в том случае, если будет включать мероприятия, направленные не только на нормализацию функции яичников, но и компенсацию и/или предупреждение нарушений метаболизма.

Литература

- Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis // *Endocr Rev* 1997; 18: 774-800.
- Dahlgren E., Janson P.Q., Johansson S. Women with polycystic ovary syndrome wedge resected in 1956 to 1965 a long term follow-up focusing on natural history and circulating hormones // *Fertil Steril* 1992; 57: 505-13.
- Legro R. S., Kunselman A. R., Dodson W. C., Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women // *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 165-9.
- Ehrmann D., Barnes R., Rosenfield R., Cavaghan M. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome // *Diabetes Care* 1999; 22: 141-3.
- Talbott E., Guzick D., Clerici A., Berga S., Detre K., Weimer K. et al. coronary heart disease risk factors in women with polycystic ovary syndrome // *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 821-6.
- Cibula D., Citcova R., Fanta M., Poledne R., Zivny J., Skibova J. Increased risk of non-insulin dependent diabetes mellitus, arterial hypertension and coronary artery disease in perimenopausal women with history of the polycystic ovary syndrome // *Hum Reprod* 2000; 15: 785-9.
- Peppard H.R., Marfiori J., Luomo M.J., Nestler J.R. Prevalence of polycystic ovary syndrome among premenopausal women with type 2 diabetes // *Diabetes Care* 2001; 24: 1050-2.
- Guzick D.S. Polycystic Ovary Syndrome 2004; 103: 181-93.
- Micola M., Hillesmaa V., Halttunen M., Shonen L., Tiitinen A. Obstetric outcome in women with polycystic ovarian syndrome // *Hum Reprod* 2001; 16: 226-9.
- Morin-Papunen L.C., Vauhkonen I., Koivunen R. M. et al. Endocrine and metabolic effects of metformin versus ethinyl estradiol-cyproterone acetate in obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized study // *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3161-8.
- Legro R. S., Kunselman A.R., Dunaif A. Prevalence and predictors of dislipidemia in women with polycystic ovary syndrome // *Am J Med* 2001; 111: 607-13.
- Holte J., Bergh T., Gennarelli G., Wide L. The independent effects of polycystic ovary syndrome and obesity on serum concentrations of gonadotrophins and sex steroids in premenopausal women // *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 41: 473-81.
- Takanashi M., Funahashi T., Shimomura I. et al. Plasma leptin levels and body fat distribution // *Horm Metab Res* 1996; 28: 751-2.
- Unger R. H. Lipotoxic Diseases // *Annu Rev Med* 2002; 53: 319-36.
- Porter M. H., Cuthins A., Fine J. B. et al. Effects of TNF- α on glucose metabolism and lipolysis in adipose tissue and isolated fat-cell preparations // *J Clin Med* 2002; 139: 140-6.
- Pajvani UB, Scherer PE. Adiponectin: systemic contributor to insulin sensitivity // *Curr Diab Rep* 2003; 3: 207-13.
- Spranger J., Kroke A., M. Hlg M. et al. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. // *Lancet* 2003; 361: 226-8.
- Okamoto Y, Arita Y, Nishida M et al. An adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, adheres to injured vascular walls // *Horm Metab Res* 2000; 32: 47-50.
- Orio F., Palomba S., Cascella T. et al. Adiponectin levels in Women with Polycystic Ovary Syndrome // *J Clin Endocrinol* 2003; 88: 2619-26.
- Wild R. A., Painter P. C., Coulson P. B. et al. Lipoprotein lipid concentrations and cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome // *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 51: 946-51.
- Conway G. S., Agrawal R., Betteridge D.J., Jacobs H. S. Risk factors for coronary artery disease in lean and obese women with the polycystic ovary syndrome // *Clin Endocrinol (Oxf)* 1002;37:119-25.
- Talbott E., Guzick D., Clerici A. Coronary heart disease risk factors in women with polycystic ovary syndrome // *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 821-6.
- Pirwany I. R., Fleming R., Greer I. A. et al. Lipids and lipoprotein subfractions in women with PCOS: relationship to metabolic and endocrine parameters // *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;54: 447-53.
- Dahlgren E., Johansson S., Lindstedt G. Women with polycystic ovary syndrome wedge resected in 1956 to 1965: a long term follow-up focusing on natural history and circulating hormones // *Fertil Steril* 1992; 57: 595-13.
- Cibula D., Cifkova R., Fanta M. et al. Increased risk of non-insulin dependent diabetes mellitus, arterial hypertension and coronary artery disease in perimenopausal women with a history of the polycystic ovary syndrome // *Hum Reprod* 2000; 15: 785-9.
- Christian R.C., Dumesic D.A., Behrenbeck T. et al. Prevalence and predictors of coronary artery calcification in women with polycystic ovary syndrome // *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2562-8.
- Dahlgren E., Janson P. O., Johansson S. et al. Polycystic ovary syndrome and risk for myocardial infarction. Evaluated from a risk factor model based on a prospective population study of women // *Acta Obstet Gynaecol Scand* 1992; 71: 599-604.
- Apridonidze T., Essah P. A., Luomo M. J. et al. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome // *J Clin Endocrinol* 2004; 10: 1210/jc 2004-1045.
- Legro R. S. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: a premature association? // *Endocr Rev* 2003; 24: 302-12.
- Pasquali R., Casimirri F., Vicennati V. Weight control and its beneficial effect on fertility in women with obesity and polycystic ovary syndrome // *Hum Reprod* 1997; 12: 82-7.
- Kiddy D. S., Hamilton-Firley D., Bush A. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome // *Clin Endocrinol (oxf)* 1992;36: 105-11.
- Huber-Buchholz M. M., Carey D., Norman R. J. Restoration of reproductive potential by lifestyle modification in obese polycystic ovary syndrome // *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1470-4.
- Andersen P., Seljeflot I., Abdelnoor M. Increased insulin sensitivity and fibrinolytic capacity after dietary intervention in obese women polycystic ovary syndrome // *Metabolism* 1995; 44: 611-6.
- Charles A., Vague P., Morange P. et al. Effect of weight change and metformin on fibrinolysis and the von Willebrand factor in obese nondiabetic subjects. The BING-PRI Study // *Diabetes Care* 1988; 11: 1967-72.
- Diamanti-Kandaraki E., Kouli C., Tsianateli T., Bergiele A. Therapeutic effects of metformin on insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome // *Eur J Endocrinol* 1998;138: 269-74.
- Morin-Papunen L. C., Vauhkonen I., Koivunen R. M. et al. Endocrine and metabolic effects of metformin vs. ethinyl estradiol-cyproterone acetate in obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized study // *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3161-8.
- Moggetti P., Castello R., Negri C. et al. Metformin effectson clinical features, endocrine and metabolic profiles, and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled 6-month trial, followed by open, long-term clinical evaluation // *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 139-46.
- Карпова Е.А., Пищулин А.А.ю Андреева Е.Н. Применение бигуанидов при синдроме поликистозных яичников // *Ожирение и метаболизм* 2004; 1: 30-33.
- Nestler J. E., Jakubowicz D. L. et al. Effects of metformin on spontaneous and clomiphene induced ovulation in the polycystic ovary syndrome // *N Engl J Med* 1998; 338: 1876-80.
- Harborne L., Fleming R., Lyall H. et al. Descriptive review of the evidence for the use of metformin in polycystic ovary syndrome // *Lancet* 2003; 361: 1894-901.
- Moren-Popunen L., Rautio K., Ruokonen A. et al. Metformin reduces Serum C-reactive protein levels in women with polycystic ovary syndrome // *J Clin Endocrinol* 2003; 88: 4649-54.
- Okuno A., Tamemoto H. et al. Troglitazone increases the number of small adipocytes without the change of white adipose tissue mass in obese Zucker rats // *Diabetes* 1998; 101: 1354-61.
- Дедов И.И., Пищулин А.А., Яровая И.С., Акмаев Р.И. Опыт применения пиоглитазона (Актоса) в лечении синдрома поликистозных яичников // *Пробл Эндокр* 2005; 1: 15-19.
- Romualdi D., Guido M. et al. Selective effects of pioglitazone on insulin and androgen abnormalities in normo- and hyperinsulinaemic obese patients with polycystic ovary syndrome // *Hum Reprod* 2003; 18: 1210-8.